

#### 4. 神経炎症により神経細胞特異的 NSE プロモーター活性が神経細胞からグリア細胞へと可逆的に変化する

澤田 悠輔, 今野 歩, 長岡 潤

平井 宏和 (群馬大院・医・脳神経再生医学)

Neuron-specific enolase (NSE) は神経細胞で特異的に発現している解糖系酵素である。そのため、NSE 遺伝子上流 1.8 kb は神経細胞へ遺伝子導入の際のプロモーターとして知られている。NSE プロモーター制御下で Green Fluorescent Protein (GFP) を発現するアデノ随伴ウイルス血清型 9 型 (AAV9) ベクターをマウス小脳に、ハミルトンシリンジを用いて直接投与して 1 週間後に観察したところ、本来予想された神経細胞ではなく、グリア細胞の一種であるバグマンガリア優位に GFP を発現している領域を見出した。この領域はシリンジで穿刺した針跡に沿って存在していた。針跡周囲は機械的損傷を受けており、マイクログリアの密度も増加していたことから、組織損傷で惹起された炎症により NSE プロモーター活性が神経細胞からグリア細胞へと変化した可能性が考えられた。こうした現象と炎症との関連性を調べるために Lipopolysaccharide を投与し炎症を促進させたところ、バグマンガリア優位な GFP 発現領域は大幅に拡大した。一方で、炎症が治まる AAV9 ベクター投与 3 週間後では、マイクログリア密度の減少と一致して、バグマンガリア優位な領域は消失し、神経細胞優位な領域へと置換されていたことから、炎症の消失に伴い、NSE プロモーター活性がグリア細胞から神経細胞へと復帰したと考えられた。また、グルコースを除去した培地でグリオーマ細胞を培養すると、NSE 産生が増強したことから、障害環境下ではグリア細胞内で解糖系が活性化していることが分かった。本研究により、組織損傷を受けると、解糖系酵素がグリア細胞で活性化される一方で、神経細胞で不活化され、グリア細胞で産生された乳酸が、障害を受けた神経細胞を保護するためのエネルギー源として供給されるという病態生理学的機構の存在が明らかになった。

#### 5. Distribution and Clearance of Retained Gadolinium in the Brain of a Mouse Model

A. Adhipatria P. Kartamihardja<sup>1,4</sup>,

Takahito Nakajima<sup>1</sup>, Satomi Kameo<sup>2</sup>,

Hiroshi Koyama<sup>2</sup> and Yoshito Tsushima<sup>1,3</sup>

- (1 Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine)
- (2 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)
- (3 GIAR Research Program for Diagnostic and Molecular Imaging)
- (4 Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Universitas Padjadjaran, Indonesia)

**【Background and Aim】** Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are particularly useful for detecting aggressive or metastatic brain tumors and vascular lesions. However, recent studies demonstrated that the use of linear GBCAs in patients is associated with hyperintense dentate nucleus and globus pallidus on T1-weighted MRI. Therefore, we investigated the distribution and clearance of retained gadolinium (Gd) in various parts of the brain after intravenously administering a Gd-based contrast agent (GBCA) in normal and renal failure mouse models. **【Methods】** Two different mouse models: normal (n=12) and renal failure (n=2) were used. Clinical GBCAs (Gd-DTPA-BMA, 5 mmol/kg or Gd-DOTA, 5 mmol/kg) were intravenously administered five times per week for 4 weeks. Both groups were divided into two subgroups based on the time-point for sample collection: 3 days (3d) and 45 days (45d) after the last injection. Normal saline (5 mL/kg) was intravenously administered to mice of the control groups in the same manner. Samples of the following parts of the mouse brain were obtained on dissection: olfactory bulb, cerebral cortex, hippocampus, thalamus, midbrain, cerebellum, pons and medulla. <sup>158</sup>Gd concentrations in each sample were quantified using inductively coupled plasma mass spectrometry. **【Results】** The olfactory bulb had the highest Gd concentration in both Gd-DTPA-BMA and Gd-DOTA groups. Gd retention was higher in the Gd-DTPA-BMA group than in the Gd-DOTA group (p<0.01). In the Gd-DTPA-BMA group, Gd retention in the 3d subgroups of normal and renal failure models were similar (p=0.4). At 45d, Gd in the Gd-DTPA-BMA group was not eliminated from the renal failure model (p=0.1), while that in the Gd-DOTA group was eliminated from both the normal and renal failure mouse models (p<0.01). **【Conclusions】** Gd distributions in the brain for both